

JA 0103317

JUN 1983

JA-1983-06

83-720296/30 NITO ELECTRIC IND KK 12.12.81-JP-200391 (20.06.83) A61k-09/70 Hydrosol prepn. for drug admin. through skin - obtd. by neutralising acidic copolymer with ammonia, adding water to form hydrosol, mixing with drug and evaporating ammonia	A96 B07 NITL 12.12.81 *JS 8103-317-A	A(10-E, 10-E21, 12-S, 12-V1) B(4-C38, 11-C4, 12-M3) 3 423
C83-070556 Hydrosol prepn. comprises (1) a drug layer and (2) a carrier for (1), the drug layer being obtd. by neutralising a copolymer of (a) an unsatd. monomer (0.5-15 w/w %) having an acidic gp. and (b) an unsatd. monomer (99.5-85 w/w %) copolymerisable with (a), with ammonia in the presence or absence of a small amt. of a solvent, adding water to the neutralised mixt. so that phase inver- sion takes place to give a hydrosol, mixing the hydrosol with a drug and opt. an agent for promoting absorption from skin, and drying the mixt. under such conditions that ammonia is evapd.		methacrylic acid, crotonic acid, itaconic acid, maleic acid, fumaric acid, styrenesulphonic acid, allylsulphonic acid, sulphopropyl acrylate, 2-acryloyloxynaphthalene-2-sul- phonic acid and 2-acrylamide-2-methylpropanesulphonic acid. Examples of the copolymerisable monomer (b) are alkyl acrylate and alkyl methacrylate. The copolymer of (a) and (b) pref. has a mol. wt. of 10 ⁴ -10 ⁶ . The neutralisation of the copolymer is effected at 40-95° C with ammonia or aq. ammonia. Addn. of water to the neutralised copolymer brings about phase inversion to give a hydrosol which is an oil-in-water dispersion. Suitable drugs as active ingredient in the present prepn. for external use can be corticosteroids (e.g. hydrocortisone), analgesic and antiinflammatory agents (e.g. acetamino- phenone), hypnotics (e.g. phenobarbital), tranquillizers (e.g. benzodiazepine), hypotensive agents (e.g. kallikrein), diuretics (e.g. hydrothiazide), antibiotics (e.g. penicillin), anaesthetics (e.g. lidocaine), bactericides (e.g. nitrofur- zone), antifungal agents (e.g. pentamycin), vitamins (e.g. 58103317)
ADVANTAGE The hydrosol prepn. is water-proof and resistant to sweat, as a result of which adhesiveness is good. Also, it has low toxicity and no irritation to skin.		
DETAILS Examples of the unsatd. monomer (a) are acrylic acid,		

vitamin A), anti-convulsants (e.g. nitrazepam), vasolidators (e.g. nitroglycerine), antihistamines (e.g. diphenhydramine hydrochloride).

The agent for promoting absorption from the skin may be e.g. dimethyl sulphoxide, dodecyl sulphoxide, diethyl acetamide, urea, squalene, vaseline or liquid paraffin.

The drug layer is applied to a carrier (e.g. polyolefin, polyester, polyurethane, polyvinyl alcohol, polyamide or unwoven fabric). The compsn. is then dried at 100-120°C for 5-10 min. so that remaining ammonia used in the neutralisation is removed. (7ppW33DwgNo0/0).

J58103317

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭58—103317

⑮ Int. Cl.³
A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑰ 公開 昭和58年(1983)6月20日

発明の数 1
審査請求 有

(全 7 頁)

⑱ ヒドロゾル製剤

⑲ 特 願 昭56—200391

⑳ 出 願 昭56(1981)12月12日

㉑ 発 明 者 伊藤祐輔

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉒ 発 明 者 吉川利之

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉓ 発 明 者 大塚三郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉔ 発 明 者 吉川信治

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉕ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

㉖ 代 理 人 弁理士 林元邦夫

明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロゾル製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 油性基を有する不飽和単量体0.5～1.5重量部とこれと共重合可能な他の不飽和単量体99.5～8.5重量部とからなる共重合体を無溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて転相させてなるヒドロゾルに薬剤と要すれば経皮吸収助剤とが混入された組成物を上記アンモニアが飛散する条件下で塗布乾燥して得られる薬剤膜と、この膜を担持する担持体とを含んでなるヒドロゾル製剤。

3. 発明の詳細な説明

— この発明は身体面に貼り付けて薬効を發揮させるいわゆる外用剤としてのヒドロゾル製剤に関する。

従来、この種の外用剤としては、油溶性のもの、ハフカゴム膏、消炎プラスター、ステロイドテ

知られている。ここで、ハフカゴム膏はニトリルゴムとロジン樹脂とからなる系に薬剤を混入してなる固型状物を担持体上にカレンダー塗工することにより、消炎プラスターはステレン—イソブレン—スチレンブコック共重合体とロジン樹脂とからなる系に薬剤を混入してなる固型状物を担持体上にホットメルト塗工することにより、ステロイドテープはアクリル系共重合体に薬剤を混入してなる有機溶剤溶液あるいはエマルジョンを担持体上にリバース塗工することにより、パップ剤はポリビニルアルコールやポリアクリル酸ソーダなどにカオリンを加えた系に薬剤を混入してなるペースト状物を担持体上にナイフ塗工することにより、身体面に貼り付ける外用剤として取り換わる。

これらの外用剤のうち、ハフカゴム膏および消炎プラスターは、外用剤形成過程で薬剤が熱れきを受けて分解ないし揮散するおそれがあるほか、過敏性に劣るため皮膚に対する刺激性が問題となることが多かった。また、パップ剤は上記欠点は

り、身体面への接着性が経時的に低下しやすい問題があった。これに対し、アクリル系共重合体を基質としたステロイドテープは、上述の如き問題がなく、利用価値の高い外用剤として注目されている。ところが、このテープの場合も以下の如き解決すべき問題がなお残されていた。

たとえば、テープ形成時の薬剤混入組成物を有機溶剤溶液としたものでは、作業者への吸入毒性、環境汚染による公害、火災の危険性および溶剤回収装置への設備投資の増大などの問題が生じるほか、テープ中に含まれる残留溶剤による皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす心配があった。また、テープ形成時の薬剤混入組成物をエマルジョン系としたものでは、一般にアクリル系共重合体をエマルジョン重合させて得たエマルジョンに薬剤を混入するという手段がとられるため、担持体上に塗設される薬剤層中に重合時に用いた比較的多量の乳化剤（界面活性剤）が混入し、これが耐水性ないし耐汗性を低下させる原因となつて、とくに夏場において身体面への接着持続性が欠如

でアンモニアによつて中和するとともに水を加えてヒドロゾル化し、これに薬剤を混入させるようにしているから、従来の如き有機溶剤の大量使用による公害、火災などの問題を回避できるとともに、上記ヒドロゾル化に当たつて乳化剤を使用する必要がないためこの乳化剤および有機溶剤に起因した皮膚刺激性ないし毒性の問題を生じることがない。

また、上記の薬剤混入ヒドロゾルは担持体などに塗布乾燥するに当たつて水分を揮散除去できる程度の比較的低温の熱エネルギーを受けるだけであるため、外用剤とする過程でヒドロゾル中の薬剤が分解ないし揮散するおそれは全くない。しかも、上記塗布乾燥時にヒドロゾル化のために用いたアンモニアは簡単に揮散してヒドロゾル化前の油溶性の共重合体が再生されるため、またこのようにして形成される薬剤層中には前述の如く乳化剤が一切含まれていないため、耐水性ないし耐汗性に非常にすぐれたものとなり、夏場において身体面への接着持続性が欠如してくるといった問題

するという問題があつた。しかも、上記の乳化剤は、一般に毒性の高いものがほとんどで、つまり局方、食添、粧原薬用のものはエマルジョン重合用の乳化剤としてほとんど効力を示さないため、その効力にすぐれる毒性の高い乳化剤を使用することにより皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす結果となつていた。

この発明は、上述の如き問題を回避した新規かつ有用な外用剤を提供せんとするもので、その発明とするところは、酸性基を有する不飽和単量体0.5～1.5重量%とこれと共重合可能な他の不飽和単量体99.5～98.5重量%とからなる共重合体を無溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて凝縮させてなるヒドロゾルに薬剤と要すれば経皮吸収助剤とが混入された組成物を上記アンモニアが揮散する条件下で塗布乾燥して得られる薬剤層と、この層を担持する担持体とを含んでなるヒドロゾル製剤にある。

すなわち、この発明においては、特定の共重合体を有機溶剤を全くもしくはほとんど使用しない

は起こらない。さらに、上記薬剤層は適度な透湿性を保有しており、これに起因した身体面への刺激性の問題を引き起こす必要もない。

このように、この発明のヒドロゾル製剤は、従来の外用剤とは異なり、耐水性ないし耐汗性、透湿性、皮膚刺激性ないし毒性、薬剤の揮散ないし分解の面、さらには公害、火災などの観点からも充分に満足できるものであり、すべての評価項目においてバランスのとれた実用価値の高い外用剤を提供することができる。

この発明においては、まず、薬剤を混入させるためのヒドロゾルを調製する。このヒドロゾルとは、共重合体粒子が平均粒子径0.01～0.1 μ mの範囲で水中に安定に分散された分散液を意味する。かかるヒドロゾルの調製に用いられる共重合体は、酸性基を有する不飽和単量体0.5～1.5重量%とこれと共重合可能な他の不飽和単量体99.5～98.5重量%とからなるものであり、一般に、バルク重合法にて合成される。

この合成に当たつて、バルク重合させにくい単

量組成の場合あるいは粘度調節を容易にするためなどの目的で、必要に応じて20重量%以下の少量の有機溶剤を使用しても差し支えない。上記溶剤としては、一般の有機溶剤を適々使用できるが、好ましくはメタノール、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、sec-ブタノールなどのアルコール系親水性溶媒か、あるいは水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの親水基を有するオリゴマーないしプレポリマーの使用が望ましい。

単量体成分中とくに重要な酸性基を有する不飽和単量体としては、たとえばアクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタコン酸、マレイン酸、フマル酸などの酸性基としてカルボキシル基を有する不飽和カルボン酸、スチレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、2-アクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-メタクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-アクリロイルオキシベ

ンゼンスルホン酸などの酸性基としてスルホン基を有する不飽和スルホン酸などを挙げることでよく、これらの1種もしくは2種以上を使用する。

上記の不飽和単量体はと併用される共重合可能な他の不飽和単量体としては、共重合体に粘着性を付与しうるものであればよく、各々のエチレン性不飽和単量体のなかから任意に選択することができる。一般には、アクリル酸アルキルエステルないしメタクリル酸アルキルエステルが好適であり、これらと併用してまた場合により単独でビニルエーテル、ビニルエステル、アクリロニトリル、アクリルアミド、ヒドロキシアルキルアクリレート、スチレン、塩化ビニル、エチレン、分子内にアミノ基の如き官能基を有するエチレン性不飽和単量体などを各適使用することができる。

上記共重合可能な不飽和単量体はその親水性が大となるほど、たとえば(メタ)アクリル酸アルキルエステルではアルキル基の炭素数が多くなるほど、通常5以上となるほど皮膜接着性の面で好

結果が得られる。この場合、酸性基を有する不飽和単量体の使用量を多くし、一般に50重量%以上としたときにはアンモニアの中和によつて水溶性の共重合体塩を得ることができ、これに薬剤を混入して塗布乾燥することにより所定の薬剤層を形成できる。ところが、酸性基を有する不飽和単量体を上述の如き多量にすると、得られる薬剤層の皮膜接着性が著しく損なわれ、耐水性や耐汗性の面でも好結果が得られなくなる。

この発明では、上記の問題を克服し、共重合体中の酸性基を有する不飽和単量体の使用量を可及的に少なくして皮膜接着性や耐水性ないし耐汗性の保持を図るために、アンモニアによつて水溶化する代りにヒドロゾル化することをひとつの特徴としたものである。すなわち、ヒドロゾル化の場合、共重合体粒子が水中に安定に分散できる程度の親水性を付与できればよい。共重合体中に占める酸性基を有する不飽和単量体の使用量は、水溶化の場合に較べて非常に少量で足りるという

このように、この発明において、酸性基を有する不飽和単量体とこれと共重合可能な他の不飽和単量体との併用割合を、前者0.5~1.5重量%、後者99.5~98.5重量%とし、前者の使用量を比較的少なくしているのは、前記理由に基づくものである。なお前者が0.5重量%に満たないとヒドロゾル化も困難となり、また1.5重量%より多くなるとヒドロゾル化できさらに水溶化できたととしても皮膜接着性や耐水性ないし耐汗性を保持できなくなる。もちろん、上記範囲内において、各不飽和単量体の種類、とくに共重合可能な不飽和単量体の親水性に応じて最適な使用量を設定すべきであり、一般には上記親水性が大となるほど酸性基を有する不飽和単量体の使用量を多くするにすればよい。

無溶剤ないし少量の溶剤を用いた共重合体の合成は、従来公知の方法により、上記の各単量体を反応器に仕込んで攪拌混練し、有機過酸化物やアゾ化合物の如き適宜の重合開始剤を使用し、また

加熱重合させればよい。このとき、所望により、反応器中に予め粘着付与剤、軟化剤、可塑剤、充填剤、顔料類などの添加剤を添加しておいてもよい。これらの添加剤は、共重合体の合成時に添加することもできる。

上記方法で合成される共重合体はその重量平均分子量が $10^4 \sim 10^6$ の範囲に設定されていることが望ましい。この理由はつぎのとおりであり、 10^4 に満たない場合は、薬剤層を形成したときの物性、たとえば粘着力や物理的強度などに劣り、また 10^6 を超えるようでは高粘度となつてその後のアンモニア処理に支障をきたし、ヒドロゾルを生成しにくくなるからである。

この発明においては、必要に応じて上述の如き分子量を有する共重合体をパルク重合法以外の手段、たとえば溶液重合法、パール重合法、乳化重合法などの他の公知の重合法にて合成することもできる。これら他の方法を採用するときは、一般に重合時に用いた有機溶剤、水などは重合後にほとんどもしくは完全に除去され、またこの除去時

に、乳化重合時ないしパール重合時に用いた乳化剤(界面活性剤)も同時に洗浄除去される。

つぎに、上記各方法で得られた所定の分子量を有した場合によつて少量の有機溶剤を含むことがある共重合体中に、攪拌下、アンモニアまたはアンモニア水を加えて中和処理する。このときの処理温度は共重合体の種類、性状に応じて一定温度下に保たれるが、一般には $40 \sim 95^\circ\text{C}$ である。中和処理に用いるアンモニアは、通常共重合体のカルボキシル基やスルホン基の如き酸性基に対して約 $1/50 \sim 2$ 当量の割合で使用すればよい。

このように中和処理したのち、さらに攪拌を続けてよく混合しながら、水を徐々に加えていくと、一定時間ごとにいわゆる経相現象がおこり水が経相剤となりこのなかに共重合体粒子が分散されたO/W型の分散体が生成する。この分散体生成で、さらに必要量の水を徐々に添加し、分散体の粘度と固形分濃度を調節する。この粘度は一般に 2.5°C で $30 \sim 1,000$ ポイズであり、また固形分濃度は通常 $10 \sim 60$ 重量%である。

かくして得られる分散体は、分散粒子である共重合体の平均粒子径が $0.01 \sim 0.1 \mu\text{m}$ とされ、この共重合体粒子が水中に均一にかつ安定に分散されたヒドロゾルであり、これに薬剤と要すれば経皮吸収助剤とを添加し混合して薬剤層形成用の組成物とする。上記の熱加混合に当たつて必要な乳化剤を用いることもできるが、その量はごく少量に止めるべきである。

薬剤としては、これ単独であるいは経皮吸収助剤の助けをとらなつて、治療有効濃度以上で経皮吸収される薬効成分であればとくに制限はなく、たとえば次の如きものが列挙される。

イ) コルチコステロイド類：例えばハイドロコルチゾン、プレドニゾン、パラメタゾン、ベタメタゾンプロピオン酸エステル、フルメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセチド、フルオシノロン、フルオシノロンアセチド、フルオシノロンアセチドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、

ロ) 鎮痛消炎剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルプロフェン、サリチル酸、 β -メントール、カンファール及びそれらの配合物など、

ハ) 催眠鎮静剤：例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタールなどのバルビタール類、

ニ) 精神安定剤：例えばフルフェナジン、チオリダジン、ベンゾジアゼピン類(例ジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム)、クロルプロマジンなど、

ホ) 抗高血圧剤：例えばクロニジン、カリクレインなど、

ヘ) 降圧利尿剤：例えばヒドロサイアザイド、ベンドロフルメサオアザイドなど、

ト) 抗生物質：例えば β -ラクタム系抗生物質(ペニシリン類、セファロスポリン類)、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリ

スロマイシン、クロラムフェニコールなど、

チ) 麻酔剤：例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

リ) 抗菌性物質：例えばニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ス) 抗真菌物質：例えばペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、

ル) ビタミン剤：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクタテアミン、リボフラビン酸エステルなど、

オ) 抗てんかん剤：例えばニトラゼパム、メプロバメートなど、

ワ) 冠血管拡張剤：例えばニトログリセリン、ニフェジピン、ジピリダモール、イソソルバイトジナイトレート、エリスリトーステトラニトレート、ペンタエリトーステトラニトレートなど、

カ) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダ

トラヒドロフラン、ソルビトール、ドデシルピロリドン、メチルピロリドン、尿素、アジピン酸ジエチル、スクアレン、スクアラン、アセチル化ラノリン、セチルラクトート、ジオクチルセバケート、エトキシ化ステアシルアルコール、ラノリン酸、ラノリンアルコール、高級脂肪酸アルコール、サリチル酸、流動パラフィン、ワセリン、アミノ酸、蛋白分解酵素、ニコチン酸メチル、 β -メントール、カンファー、サロチール、環状ラウリルソーダ、ラウリル酸ソーダ、ステアリングリセリンステアレート、高級脂肪酸トリグリセリド、ポリオキシアルキレングリコール、脂肪酸モノ（又はジ）エタノールアミド、エチレングリコールモノエチルエーテル、ポリオキシプロピレンアルコール、高級アルキルアルコールなどがある。

経皮吸収を間接的に増大させるものとしては、たとえば流動パラフィン、ワセリン、ラノリン、オリーブ油、グリセリン、ベンジルアルコール、ブチルベンゾエート、ミリスチン酸イソプロピル、

ゾールなど、

これらの薬剤は必要に応じて2種以上併用することができる。

経皮吸収助剤としては、直接的に経皮吸収を増大させるものと、間接的に経皮吸収を増大させるものとに大別でき、前者ではたとえば角質（皮膚）の保水性機能、角質の硬化または硬化促進機能、角質のめくれ性向上機能、毛孔開孔機能を有するものなどがあり、これらの複合機能はひとつの物質から得られることが多い。また、後者では、薬剤の拡散を大とする物質、薬剤の溶解性を向上させる物質などが挙げられる。

経皮吸収を直接的に増大させるものとしては、たとえばジメチルスルホキシド、ドデシルスルホキシド、メチルオクタデシルスルホキシド、ジメチルアシルホスホキシド、モノ又はジエチルアセタミド、N-ヒドロキシエチルラクトアミド、ジメチルアセタミド、N,N-ジメチルデカミド、ジメチルホルムアミド、トリメチルアセタミド、テトラヒドロフルフリルアルコール、テ

プロピレングリコール、（ポリ）エチレングリコールなど、その他のアルコールや界面活性剤類を低分子量（数平均分子量=3000以下）ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルエーテルなどのオリゴマーなどがあげられる。

この発明においては、上記の組成物を直接担持体上に塗布乾燥して薬剤層を形成するか、あるいは一旦担持体上に塗布乾燥して薬剤層を形成しこれを担持体に接着一体化することにより、外用剤としてのヒドロゾル製剤とする。

上記の塗布乾燥に当たり、組成物中に共重合体の塩として存在するアンモニウムを揮発除去するが、この条件は一般に100~120℃で5~10分程度で充分である。アンモニウムが除去された共重合体は疎水性となり、これが親水性ないし潤滑性向上の一因となる。

担持体としては、身体面に適用したときに著しい違和感を感じさせない程度の柔軟性を有するものであればよく制限はない。具体的には、ポ

リビニルアルコール、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドの如き各膜のプラスチックフィルムないしシートあるいはこれらに金属蒸着膜を被けたもの、ゴムおよび/または樹脂製の発泡シートないしフィルム、不織布、織布、紙、箔など、またはこれらの積層物が挙げられる。

このようにして得られるこの発明のヒドロゾル製剤は、耐水性ないし耐汗性にすぐれているため洗濯持続性が良好で、また薬剤の分解ないし揮散が少ないため初期の薬効にすぐれているとともに、その持続性も良好であり、さらに良好な透湿性を具備するほか皮膚刺激性ないし毒性の心配がないなど、従来の外用剤に較べて著段にすぐれた性能を有している。

以下に、この発明の実施例を記載する。なお、以下において部および多とあるはそれぞれ重量部および重量多を意味するものとする。

実施例 1

アクリル酸 2-エチルヘキシル	70 部
メタクリル酸メチル	30 部

ドロゾル結着剤の固形分 100 部に対して、ジメチルスルホキシド 5 部およびイソゾルビンドジナイトレート 5 部を配合し、厚さ 80 μm のポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが 50 μm となるように塗布乾燥し、この乾燥時にアンモニアを揮発除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実施例 2

アクリル酸 コーオクチル	65 部
メタクリル酸メチル	35 部
アクリル酸	2 部
アゾビスイソブチロニトリル	0.1 部

上記組成で実施例 1 と同様の操作にて共重合反応を行ない、重量平均分子量 6.3×10^5 (GPC による) の共重合体を合成した。この共重合体をこれに含まれるカルボキシル基に対して 1 当量のアンモニア水溶液 (25%) を用いて中和処理し、そのごさらに攪拌しながら共重合体 100 部に対して 300 部の水を徐々に滴下した。180 部の水を滴下した時点で連続相が水となる転相現象が

アクリル酸	10 部
アゾビスイソブチロニトリル	0.1 部

上記組成のうちモノマー混合物 10 部を 1 部の 4 つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら 40°C で 40 分間薬液攪拌した。そのご、アゾビスイソブチロニトリル 0.1 部を添加し、完全に溶解してから 80°C に昇温した。ついで、残りのモノマー混合物を、滴下ロートから 2 時間攪拌して滴下し、80°C で 4 時間反応させ、重量平均分子量 6.0×10^5 (GPC による) の共重合体を合成した。

つぎに、この共重合体のカルボキシル基に対して 1/2 当量のアンモニア水溶液 (25%) を加えて、80 \pm 3°C の温度で中和処理し、そのごさらに攪拌しながら共重合体 100 部に対して 200 部の水を約 2 時間攪拌して徐々に滴下した。140 部の水を滴下した時点で連続相が水となる転相現象が生じた。

このようにして得られたヒドロゾルは、その粘度 (25°C) が 270 ポイズ、固形分濃度が 3.6% で、平均粒子径が 0.05 μm であった。このヒ

このようにして得られたヒドロゾルは、その粘度 (25°C) が 55 ポイズ、固形分濃度が 2.5% で、平均粒子径が 0.09 μm であった。このヒドロゾル結着剤の固形分 100 部に対して、エタノール 7 部を加え、さらにクロニジンを 20 部/部となるように配合し、これをシリコーン処理剤を紙に塗布し乾燥することにより、水を弾発させると同時に炭アンモニアし、そのご、さらに 100 μm 厚のナイロン不織布に接着することにより、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実施例 3

アクリル酸 2-エチルヘキシル	50 部
アクリル酸ブチル	10 部
アクリル酸エチル	50 部
メタクリル酸	10 部
アゾビスイソブチロニトリル	0.1 部

上記の原料組成で、実施例 1 と同様の操作にて共重合反応を行ない、重量平均分子量 6.3×10^5 (GPC による) の共重合体を合成した。この共重

1/10当量のアンモニア水溶液(2.5%)を用いて中和処理し、その後、さらに攪拌しながら共重合は100部に対して150部の水を徐々に滴下した。80部の水を滴下した時点で、連続相が水となる転相現象が生じた。

得られたヒドロゾルの粘度(25℃)は370ポイズ、固形分濃度は44%で、平均粒子径は0.03 μ mであった。このヒドロゾル粘着剤にその固形分100部に対して10部のジメチルアセタイドと100 μ m²/gとなる割合のロラゼバムとを配合し、これを厚さ6 μ mのポリエステルフィルムの表面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布乾燥し、乾燥時に水とともにアンモニアを揮発除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

上記の実施例1～3のヒドロゾル製剤につき、各種の性能を調べた結果は、つぎの表に示されるとおりであった。なお、各実施例1～3において、Aとはこの発明のヒドロゾル製剤の結果を、Bとは各実施例のモノマー混合物を界面活性剤を用いて乳化混合させてなるポリマーエマルジョンに実

施例と同様の薬剤および経皮吸収助剤を同量加え、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、またCとは各実施例のモノマー混合物を酢酸エチルを用いて溶液混合させてなるポリマー溶液に実施例と同様の薬剤および経皮吸収助剤を同量加え、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、それぞれ示したものである。

		耐水 性 (回)	汗 性 (回)	溶3) 剤に よる 影響	界面 活性 剤の 影響	薬剤の安定性 ⁵⁾ (%)	
						乾燥 面と	40℃×6ヶ月
実施 例1	A	100以上	○	なし	なし	92	85
	B	12	×	なし	赤斑	90	71
	C	100以上	○	あり	なし	83	76
実施 例2	A	100以上	○	なし	なし	99	92
	B	21	×	なし	かみ	98	73
	C	100以上	○	あり	なし	93	87
実施 例3	A	100以上	○	なし	なし	97	92
	B	19	×	なし	赤化	94	70
	C	100以上	○	あり	なし	91	83

(注1) 手のひらに1cm×3cmの試験片を貼り、40℃の温水中で屈伸運動を行なつて剥離するまでの屈伸回数を調べた。

2) 夏期冷房のない汗ばむ状態で、上記1)と同様に試験片を身体面の適当箇所貼り付け、24時間以上接着できるかどうかを調べた。○は接着可能、×は接着不良を意味する。

3) 溶剤(酢酸エチル)が外用剤中に残存しているかどうか、および溶剤による公害、火災の危険性があるかどうかを定性的に判定した。

4) 界面活性剤によつて皮膚刺激の問題が生じるかどうかを調べた。

5) 薬剤の配合量を100%として、乾燥面と40℃×6ヶ月放置後の薬剤含量を調べた。

上記の表から明らかなように、この発明のヒドロゾル製剤によれば、従来のエマルジョン型粘着剤や溶液型粘着剤を用いた外用剤などによつては到底得られない、すべての評価項目において非常

であることがわかる。

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人 弁護士 森 直 元 邦 夫

